



Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa  
Clínica Universitária de Pediatria – Ano Letivo 2015/2016  
Trabalho Final de Mestrado Integrado em Medicina

# **Asma e Obesidade em Idade Pediátrica**

**Artigo de revisão bibliográfica**

Pedro Samuel Martinho Pereira

**Orientadora:** Dra. Rosário Ferreira

**Coordenadora:** Professora Doutora Maria do Céu Machado



## **Abreviaturas**

**CARDIA** – Coronary Artery Risk Development in Young Adults

**DALY** – disability adjusted life-years

**dp** – desvio padrão

**ERV** – volume de reserva expiratório

**FEV1** – volume expiratório forçado no 1º segundo

**FRC** – capacidade residual funcional

**GINA** – Global Initiative for Asthma

**IFN- $\gamma$**  - interferão gama

**IMC** – índice de massa corporal

**LTA4H** - *leukotriene A4 hydrolase*

**OMS** – Organização Mundial de Saúde

**PCR** – proteína C reativa

**STAT6** - *signal transducer and activator of transcription 6*

**Th** – *T helper*

**TNF- $\alpha$**  – *tumor necrosis factor  $\alpha$*

**UCP** – proteína de desacoplamento

**VDR** - recetor da vitamina D



# Índice

<b>Resumo .....</b>	<b>7</b>
<b>1 Introdução .....</b>	<b>9</b>
<b>2 Definição de ambas as patologias e limitações dos estudos .....</b>	<b>9</b>
<b>3 Possíveis mecanismos explicativos para a associação entre Asma e Obesidade ..</b>	<b>11</b>
<b>3.1 Genético .....</b>	<b>11</b>
<b>3.2 Epigenético .....</b>	<b>14</b>
<i>- Alimentação materna durante a gravidez .....</i>	<i>14</i>
<i>- Alimentação peri-natal.....</i>	<i>15</i>
<b>3.3 Mecânico.....</b>	<b>15</b>
<b>3.4 Inflamatório/Imunitário .....</b>	<b>16</b>
<b>3.5 Hormonal .....</b>	<b>17</b>
<b>3.6 Stress oxidativo.....</b>	<b>18</b>
<b>4 Implicações clínicas .....</b>	<b>19</b>
<b>5 Conclusões .....</b>	<b>20</b>
<b>Agradecimentos.....</b>	<b>21</b>
<b>Bibliografia.....</b>	<b>22</b>



## Resumo

A associação entre asma e obesidade foi descrita em crianças e em adultos em diversos estudos. Esta associação torna-se importante por crianças com asma obesas terem pior controlo dos sintomas e pior resposta à terapêutica que crianças de peso normal. Esta revisão tem o objetivo de reunir informação sobre a interação entre ambas, assim como os mecanismos responsáveis por esta interação e que não são ainda compreendidos completamente.

Vários mecanismos foram implicados na associação entre as duas patologias: mecanismos genéticos, envolvendo entre outros, os genes codificadores para o *tumor necrosis factor- $\alpha$* , para o recetor glucocorticoide e para o recetor da vitamina D; mecanismos epigenéticos, associados à alimentação materna durante a gravidez e aleitamento materno; alterações mecânicas, envolvendo a redução de volume de reserva expiratório e da capacidade residual funcional; mediadores inflamatórios, como níveis de leptina e adiponectina; fatores hormonais, referente aos níveis de estrogénios e mecanismos envolvidos no stress oxidativo.

O conhecimento desta associação e a compreensão dos mecanismos de causalidade pelos profissionais de saúde são importantes para que possam existir medidas objetivas de prevenção e desenvolvimento de novas terapêuticas que permitam a redução das implicações clínicas negativas, num grupo de crianças particularmente difícil de tratar.

## **Abstract**

An association between asthma and obesity has been reported in children as well as in adults. This association has an increasing importance because obese asthmatic children have a worse symptom control and therapeutic response compared to normal weight asthmatic children. This revision has the objective to gather information about this complex interaction and to study the responsible mechanisms not yet completely understood.

Many mechanisms were proposed to explain the asthma and obesity interaction: genetic, regarding the *tumor necrosis factor- $\alpha$* , glucocorticoid and vitamin D receptor coding genes; epigenetic, associated to maternal nutrition during pregnancy and breastfeeding; mechanic, involving the reduction in functional residual capacity and expiratory reserve volume; inflammatory, like the levels of leptin and adiponectin; hormonal, concerning estrogen levels and mechanisms involved in the oxidative stress.

Understanding this association and the causality mechanisms is very important because it leads to a more effective prevention and to the development of new therapies, to reduce negative clinical outcomes in this group of particularly difficult to treat children.



## **Introdução**

A asma e a obesidade são duas doenças cuja prevalência tem vindo a aumentar nos últimos anos um pouco por todo o mundo e também em Portugal, verificando-se em crianças, uma prevalência média global da asma de 11,5-14,1%<sup>1</sup> e uma prevalência da obesidade e sobrepeso de 22,6-23,8% em países desenvolvidos.<sup>2</sup> O aumento da prevalência de ambas as entidades levou à formulação da hipótese de uma possível relação fisiopatológica, clínica e epidemiológica. Após alguns estudos iniciais contraditórios, a opinião da comunidade científica é atualmente consensual e defende que existe uma associação entre as duas, quer em adultos<sup>3</sup> quer em crianças.<sup>4, 5, 6</sup>

Esta associação assume uma enorme relevância uma vez que crianças com asma com índice de massa corporal elevado têm pior controlo dos sintomas e pior resposta à terapêutica.<sup>7</sup>

Estudos prospetivos indicam que o sobrepeso leva a um aumento da prevalência e até incidência da asma,<sup>8</sup> mas não são ainda conhecidos os mecanismos fisiopatológicos responsáveis, apesar de existirem várias teorias.<sup>9</sup> Alguns autores não excluem a hipótese de existirem fatores intrínsecos à asma, como por exemplo, a evicção da prática de exercício físico por dificuldade respiratória ou efeitos secundários da corticoterapia, que podem ter relevância no aparecimento posterior da obesidade.<sup>10</sup>

Compreender estes mecanismos de interação poderá melhorar o tratamento, levar ao desenvolvimento de novas terapias e reduzir a comorbilidade de duas doenças altamente prevalentes e especialmente importantes em idade pediátrica.

Esta revisão tem como objetivo reunir o máximo de informação atual sobre a interação entre as duas doenças e os possíveis mecanismos envolvidos.

## **Definição de ambas as patologias e limitações dos estudos**

A asma é uma doença de etiologia multifatorial, caracterizada por uma inflamação crónica das vias aéreas, associada a sintomas como dispneia, aperto torácico, pieira e tosse. O aumento da prevalência é paralelo ao aumento da sensibilização atópica e ao de outras doenças alérgicas, como eczema e rinite,<sup>11</sup> tendo a Europa Ocidental, uma das mais altas prevalências de doenças alérgicas comparativamente a outras regiões do mundo.<sup>12</sup>

Considerando o grupo etário dos 5 aos 34 anos, a asma é responsável por cerca de uma em 250 mortes globalmente, podendo muitas destas ter sido prevenidas através

de uma otimização da terapêutica a longo termo e uma mais rápida atuação durante a crise aguda. Outros fatores importantes são os elevados custos associados às admissões hospitalares e medicamentos e a implicação da doença na qualidade de vida, constatando-se uma redução de anos de vida saudável, calculado através da *disability adjusted life-years (DALY)*, equiparável a doenças como a diabetes, cirrose hepática ou esquizofrenia.<sup>11</sup>

O diagnóstico, de acordo com as guidelines de 2015 do Global Initiative for Asthma (GINA), é feito através da presença de dispneia, aperto torácico, pieira e tosse associados a limitação do fluxo de ar expirado, documentada através de métodos espirométricos.<sup>13</sup> Nas crianças até aos 5 anos o diagnóstico é mais difícil, dado que episódios de sibilância e tosse são comuns, e frequentemente desencadeadas por vírus, especialmente em crianças abaixo dos 3 anos. Nesta faixa etária tende a diagnosticar-se a asma com base no padrão dos sintomas, história familiar e exame objectivo, apoiado por atopia ou sensibilização a alérgenos.<sup>14</sup>

Segundo a organização mundial de saúde (OMS), obesidade é um excesso de acumulação de gordura que poderá ter impacto negativo na saúde.<sup>15</sup> Apesar de ser considerada uma doença só por si, é também um dos fatores de risco mais importantes para inúmeras outras doenças como doença cardiovascular, hipertensão, cancro, diabetes mellitus e apneia do sono, entre outras. No adulto, obesidade define-se como índice de massa corporal (IMC) > 30Kg/m<sup>2</sup>.<sup>16</sup> Em crianças, devem ser utilizados os *growth standards* da Organização Mundial de Saúde, de acordo com a idade: dos 0 aos 5 anos define-se obesidade se IMC > 3 desvio-padrão (dp) acima da mediana e excesso de peso se IMC > 2 dp; na faixa etária entre os 5 e os 19 anos, obesidade corresponde a IMC > 2 dp acima da mediana e excesso de peso define-se como IMC > 1 dp acima da mediana.<sup>17,18</sup>

Apesar da fácil aplicabilidade prática, o IMC é considerado pela maior parte da comunidade científica como incompleto por não distinguir gordura e restante massa do organismo como músculo e osso. São utilizadas outras medidas, também úteis para a avaliação da obesidade, como o total de gordura corporal, a percentagem de gordura corporal e a circunferência abdominal.<sup>19</sup> A grande maioria dos estudos revistos define obesidade infantil apenas considerando o IMC. Apesar desta limitação, Figueroa-Munoz et al., a partir de uma amostra de 18 218 crianças entre os 4 e os 11 anos de idade, avaliou a associação entre asma e obesidade utilizando o IMC e a soma de pregas cutâneas (tricipital e subescapular) e encontrou apenas uma associação positiva entre

asma e IMC. Estes resultados levaram à conclusão que a definição de obesidade através do IMC é adequada, sendo uma possível explicação para estes resultados o facto de a gordura visceral do organismo ser mais importante que a subcutânea.<sup>5</sup>

Uma outra limitação descrita pelos estudos revistos refere-se à definição de asma utilizada. A grande maioria definiu asma através de respostas obtidas por questionário respondido por um dos pais, referente à presença de sintomas e data de última ocorrência, episódios de falta de ar e se existia diagnóstico prévio de asma efetuado por um médico. Opta-se frequentemente por esta opção por ser a mais prática em amostras tão grandes como as utilizadas. Apesar disto, a definição de asma efetuada por questionários em estudos populacionais, foi avaliada e revelou um alto grau de especificidade e sensibilidade.<sup>20,21</sup> Por outro lado, um estudo canadiano que envolveu doentes obesos e não obesos com diagnóstico prévio de asma, avaliou a reversibilidade do volume expiratório forçado no 1º segundo (FEV1), episódios sintomáticos agudos recentes e a hiperreatividade brônquica e concluiu que cerca de 30% da população estudada estava sobre diagnosticada. Apesar disso, não existia diferença estatisticamente significativa entre os grupos obeso e não obeso.<sup>22</sup>

## **Possíveis mecanismos explicativos para a associação entre Asma e Obesidade**

### **- Genético (5q, 6p, 11q, 12q)**

A hipótese genética para a relação entre asma e obesidade nasceu quando se constatou que ambas as doenças têm genes comuns.<sup>23</sup> Para além disso, alguns dos genes relacionados com ambas as patologias encontram-se em proximidade, na mesma região cromossómica, o que pode indicar uma potencial hereditariedade de ambos os traços simultaneamente.

Para avaliação de uma possível pleiotropia, ou seja, um conjunto de genes que se relaciona com mais do que um fenotipo diferente, de alguns genes anteriormente relacionados com cada uma das doenças individualmente, Hallstrand et al., efetuaram uma análise de uma população de gémeos homozigóticos e dizigóticos, com o objetivo de encontrar uma causa genética comum.<sup>24</sup> Concluiu-se que, quer a asma quer a obesidade são doenças com um grande peso hereditário, 53% e 77% respetivamente, e que cerca de 8% da componente genética da obesidade é partilhada com a asma.

Regiões específicas do genoma humano foram relacionadas com o risco de desenvolver asma e obesidade. Em algumas destas, uma sobreposição de polimorfismos foi encontrada para ambas as patologias enquanto que para outras, os resultados são ainda um pouco controversos. Entre estas regiões encontram-se:<sup>25</sup>

- 5q23-34 - codifica o recetor  $\beta$  2-adrenérgico e recetor glucocorticoide;
- 6p21-23 - engloba o complexo genético do *tumor necrosis factor  $\alpha$*  (TNF-  $\alpha$ );
- 11q13 - codifica o recetor de imunoglobulina E de baixa afinidade e as proteínas de desacoplamento (UCP2 e UCP3);
- 12q13-14 - responsável pela codificação de várias proteínas como *Signal transducer and activator of transcription 6* (STAT6), interferão gama (IFN- $\gamma$ ), *leukotriene A4 hydrolase* (LTA4H) e o recetor da vitamina D (VDR).

O braço longo do cromossoma 5 contém dois genes relacionados com a asma e a obesidade. O primeiro gene ADRB2 codifica o recetor  $\beta$  2-adrenérgico. Este recetor é um importante agente lipolítico nas células adiposas humanas,<sup>26</sup> pelo que vários polimorfismos foram estudados com o intuito de relacioná-lo com obesidade. O polimorfismo Gln27Glu tem sido, ao longo dos anos, consistentemente associado à obesidade e ao excesso de gordura.<sup>26, 27</sup> O mesmo polimorfismo foi já identificado com maior frequência em adolescentes com sobrepeso e asmáticos, comparativamente com adolescentes com peso normal e não asmáticos,<sup>28</sup> indicando variantes do gene ADRB2 como possível elo de ligação entre as duas patologias. Um outro polimorfismo do mesmo gene, Arg16Gly, tem sido também associado com a asma e a sua gravidade, mas os resultados não são consistentes.<sup>29</sup>

O segundo gene, NR3C1, que codifica o recetor glucocorticoide, tem sido também alvo de vários estudos, tendo sido encontradas associações entre o polimorfismo N363S e obesidade,<sup>30</sup> polimorfismo esse que predispõe para maior sensibilidade do recetor glucocorticoide o que justifica o aumento do índice de massa corporal. O mesmo polimorfismo é também associado por alguns autores a um fenótipo de asma de difícil controlo.<sup>31</sup>

O TNF- $\alpha$  é uma citocina próinflamatória que age diretamente no músculo liso da via aérea, aumentando a contratilidade deste e contribuindo assim para a patogénese da asma<sup>30</sup>. O gene que codifica esta citocina encontra-se na região 6q21, englobado na região do complexo de histocompatibilidade classe III. Um polimorfismo neste gene,

-308 G/A, foi associado em diferentes estudos a um aumento do risco de desenvolver asma, resultados confirmados numa meta-análise, tanto em adultos como em crianças.<sup>32</sup> Uma possível justificação para esta ocorrência é, já evidenciado por estudos *in vitro*,<sup>33</sup> o aumento da transcrição e, consequentemente, o aumento dos níveis de TNF- $\alpha$  em portadores do polimorfismo.

Pela sua elevada transcrição no tecido adiposo de modelos obesos de animais e em humanos obesos, o gene que codifica o TNF- $\alpha$  foi considerado um candidato também para a obesidade.<sup>34</sup> O mesmo polimorfismo, -308G/A, ligado ao risco de desenvolver asma, foi também associado a um risco 23% superior de desenvolver obesidade,<sup>35</sup> fazendo com que pessoas portadoras do polimorfismo deste gene, tenham uma maior propensão a desenvolver quer asma quer obesidade.

Alguns autores põem a hipótese que polimorfismos a nível do locus 11q13 podem justificar relações entre a asma e a obesidade, mas nenhum deles foi encontrado em ambas as patologias simultaneamente.<sup>36</sup> As UCP2 e UCP3, codificadas nesta região, têm influência no ritmo metabólico, mas a sua contribuição para a obesidade permanece controversa. Por sua vez, o recetor de baixa afinidade para a imunoglobulina E, também codificado neste locus, faz parte da resposta inflamatória por parte dos linfócitos T helper 2 (Th2), resposta essa que se encontra em níveis elevados na asma, mas não na obesidade.<sup>34</sup> No entanto, outros estudos não conseguiram encontrar um gene candidato à associação com a asma, no locus 11q13.<sup>37</sup>

Uma outra hipótese promissora diz respeito ao gene do recetor VDR, localizado no braço longo do cromossoma 12. A asma é caracterizada por uma ativação dos linfócitos Th2 e a vitamina D está associada a uma supressão da resposta inflamatória Th2 na patologia alérgica das vias aéreas<sup>38</sup>. Apesar de não existir uma especificação clara entre quais as variantes do gene VDR que estão relacionadas com a asma, esta relação foi fundamentada em vários estudos.<sup>39</sup>

Por fim, o braço longo do cromossoma 12 contém ainda loci frequentemente ligados à asma e à obesidade, que codificam várias proteínas, por exemplo IFN- $\gamma$ , LTA4H e *nitric oxide synthase*-1 que estão associadas à asma e outras com a obesidade como STAT6 e *insulin-like growth factor*.<sup>40</sup>

### **- Epigenético**

Existe evidência crescente de que inúmeros fatores ambientais na época pré-natal e nas primeiras fases da vida, através de mecanismos epigenéticos, podem ser importantes para o desenvolvimento de várias doenças, incluindo a asma e a obesidade.<sup>36</sup> Desta forma, será importante identificar fatores da alimentação pré-natal que exerçam influência *in útero* e fatores da alimentação peri natal, que possam estar associados a estas patologias.

### **- Alimentação materna durante a gravidez**

Vários nutrientes da dieta pré-natal, incluindo antioxidantes e lípidos, foram identificados como tendo influência na emergência da asma e de outras doenças alérgicas, através de efeitos na maturação do sistema respiratório e imunitário.<sup>41</sup> Entre estes nutrientes, Litonjua et al, num estudo de coorte que englobou 1290 pares mãe-criança, concluiu que o consumo durante a gravidez de vitamina E e zinco tem efeitos protetores contra o risco de desenvolver sibilância até aos 2 anos de idade, independentemente de outros fatores como asma materna, aleitamento materno e consumo multivitamínico da criança durante o primeiro ano. Presume-se que o consumo destes nutrientes esteja associado ao desenvolvimento do sistema imunitário *in útero*.<sup>42</sup> Da mesma forma, o menor consumo de vitamina D durante a gravidez também foi associado a maior frequência de sibilância em crianças até aos 5 anos.<sup>43</sup> Lumia et al associaram também a diminuição do consumo de ácido  $\alpha$ -linoléico e ácido palmítico durante a gravidez com maior incidência de asma infantil e um aumento do consumo de ácido araquidónico com um aumento da incidência da mesma.<sup>44</sup> No entanto, estes resultados são controversos, dado que outros investigadores não conseguiram encontrar associações entre o consumo materno destes nutrientes e asma.<sup>45</sup>

Desnutrição pré-natal e hiperglicemia durante a gravidez podem ser importantes para posterior obesidade. Outras investigações põem a hipótese de que a nutrição pré-natal pode associar-se ao risco de desenvolver obesidade por provocar alterações do sistema central de regulação endócrina<sup>46</sup> o que nos leva a concluir que a alimentação *in útero* tem um peso no risco de desenvolver obesidade. Todavia, nenhum nutriente específico foi identificado como fator de risco para ambas as patologias simultaneamente.

### ***- Alimentação peri natal***

O aleitamento materno é uma das fontes mais importantes de alimento nos primeiros anos de vida, e há muito que tem sido estudado pelos seus benefícios comparativamente às fórmulas artificiais. Existem hipóteses que defendem que o aleitamento materno promove fatores protetores de asma e de obesidade. Procurando reduzir a controvérsia sobre esta associação, Dogaru et al. realizaram uma meta análise de 117 estudos que englobou cerca de 250 848 crianças e concluíram que crianças que são amamentadas por mais tempo, têm menor risco de desenvolver asma. Apesar da redução do risco ser mais evidente até aos 2 anos de idade, os autores não excluem que o aleitamento materno promova proteção para asma também em crianças em idade escolar.<sup>47</sup> Admitem que este fator protetor seja uma consequência da proteção que o aleitamento materno fornece contra infeções virais na infância,<sup>48</sup> e que são uma das causas desencadeantes de sibilância.

A relação entre aleitamento materno e a obesidade também tem sido estudada. Numa revisão sistemática compreendendo 21 estudos, Lefebvre et al verificaram que o aleitamento materno, por pelo menos 4 meses, tem um efeito estatisticamente significativo na redução posterior de obesidade infantil.<sup>49</sup> Outros estudos encontraram associações entre diferentes durações de aleitamento materno e redução da obesidade e sobrepeso infantil. Apesar disso, existem fatores de risco adicionais como o sobrepeso materno pré gravidez e componentes da dieta da criança, que ao não serem considerados limitam as conclusões dos estudos realizados.<sup>49</sup>

### **- Mecânico**

A obesidade é responsável pela redução dos volumes pulmonares. Os fatores mais consistentemente descritos na literatura como estando afetados são a capacidade residual funcional (FRC) e o volume de reserva expiratório (ERV), que decrescem exponencialmente à medida que aumenta o IMC.<sup>50</sup> O aumento de massa gorda infradiafragmática diminui a expansibilidade pulmonar e em indivíduos obesos as propriedades elásticas da parede torácica estão diminuídas, explicando-se assim esta associação.<sup>51</sup> A redução dos volumes pulmonares observada em indivíduos obesos está também associada com uma perturbação do funcionamento do músculo liso, conduzindo a uma maior obstrução da via aérea e possivelmente a uma maior

hiperreatividade das vias aéreas, explicada abaixo.<sup>9</sup> A hipótese mecânica é assim mais um fundamento para a associação entre obesidade e asma.

#### **- Inflamatório/Imunitário**

A hiperreatividade das vias aéreas é uma característica da asma e representa uma resposta exacerbada das células musculares lisas das vias aéreas a estímulos broncoconstritores, mediada por fatores inflamatórios.<sup>36</sup> No entanto, os resultados são discordantes quando se avalia a hiperreatividade das vias aéreas, medida através de contagem celular na expectoração ou através da medição de óxido nítrico exalado, em indivíduos asmáticos obesos comparativamente a indivíduos asmáticos com peso normal. Esta observação levou à conclusão que um obeso asmático não o é à custa de maior inflamação local, mas sim de inflamação sistêmica.<sup>52, 53</sup>

A obesidade é considerada por muitos autores como um estado de inflamação sistêmica de baixo grau. Isto porque existe uma expressão mais marcada de genes pró-inflamatórios em obesos comparativamente a não obesos.<sup>54</sup> Este conjunto de moléculas inflamatórias, chamadas adipocinas, é produzido no tecido adiposo, e crê-se que, através da corrente sanguínea, atuem em locais distantes. Algumas destas moléculas, como a leptina, adiponectina, IL-6 e TNF- $\alpha$ , foram associadas à asma pelo que este seria um possível mecanismo que justificaria a relação entre ambas as patologias.

Guler et al, encontraram níveis de leptina no soro mais elevado em crianças asmáticas, comparativamente a crianças não asmáticas, num estudo cujas conclusões são limitadas por ser uma pequena população.<sup>55</sup> Da mesma forma, resultados semelhantes foram extrapolados para a população adulta, onde numa população de 5876 sujeitos, níveis mais elevados de leptina no soro foram associados a asma.<sup>56</sup> A leptina é produzida em proporção à quantidade de adipócitos existentes, encontrando-se em concentrações mais elevadas em indivíduos obesos. Entre outras funções, através da ativação de linfócitos CD4+, estimula a produção de citocinas pró-inflamatórias como IL-6, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ , citocinas com associação conhecida à asma.<sup>36</sup>

A IL-6, aumentada na obesidade, foi já também associada à estimulação da produção de outros mediadores de inflamação como a histamina. Em modelos animais também se demonstrou que a IL-6 é responsável por fibrose subepitelial que poderá exercer um papel importante na patogénese da asma.<sup>23</sup> Por sua vez o TNF- $\alpha$ , associado a um aumento da produção de IL-4 e IL-5, citocinas mediadoras da resposta Th2, é



responsável por um recrutamento de células inflamatórias, neutrófilos e eosinófilos, para a via aérea. Desta forma, e apesar do papel do TNF- $\alpha$  na asma não estar ainda completamente esclarecido, já foi concluído, em modelos animais, que tem um papel importante no desenvolvimento de inflamação respiratória através de uma resposta imunitária Th2 mediada.<sup>57</sup>

Contrariamente, a adiponectina encontra-se diminuída em indivíduos obesos e está inversamente relacionada com o IMC. A sua ação no sistema inflamatório é contrária às restantes adipocinas. Este efeito acontece através da inibição da produção de IL-6 e TNF- $\alpha$  e estimulação da produção de IL-10 e do antagonista do receptor IL-1, tendo assim um efeito anti-inflamatório e protetor na incidência da asma mediada por alérgenos, já demonstrado em modelos animais.<sup>36</sup>

Recentes investigações indicam que os processos inflamatórios subjacentes a esta relação entre asma e obesidade são complexos e multifatoriais. Para além das várias citocinas supracitadas, outros marcadores de inflamação sistémica, como a Proteína C Reactiva (PCR), apesar de inespecífica, e os leucotrienos foram já sugeridos como possíveis fatores implicados na relação entre asma e obesidade.<sup>58</sup>

#### **- Hormonal**

Apesar de existirem resultados contraditórios, em adultos, a relação entre asma e obesidade parece ser mais forte em indivíduos do sexo feminino comparativamente ao sexo oposto.<sup>3</sup> Em crianças, esta tendência também foi descrita por alguns autores<sup>5,6</sup> o que levou a que fosse sugerida uma causa hormonal que agravasse a interação entre as patologias. Outros autores argumentam que esta relação, mais evidente em indivíduos do sexo feminino, pode apenas basear-se na maior incidência da asma e valores de leptina mais elevados neste sexo.<sup>23</sup>

Uma razão utilizada para justificar esta tendência é o nível de estrogénio. Em indivíduos obesos, por uma maior quantidade de aromatase existente no tecido adiposo, os níveis de estrogénio encontram-se mais elevados.<sup>59</sup>

Mulheres pré-menopausa têm maior risco de desenvolver asma comparativamente a mulheres pós-menopausa que não estejam medicadas com terapia hormonal de substituição. Esta terapia em mulheres pós-menopausa foi associada a um maior risco de desenvolver asma, sendo este risco proporcional à duração da terapia, o que pode indicar que os estrogénios têm um papel na fisiopatologia da asma.<sup>60</sup> Apesar

deste papel não ser conhecido especificamente, outros estudos associaram a administração de estrogénios com um desvio da resposta Th1 mediada para Th2 mediada, resposta esta tipicamente encontrada na asma.<sup>61</sup>

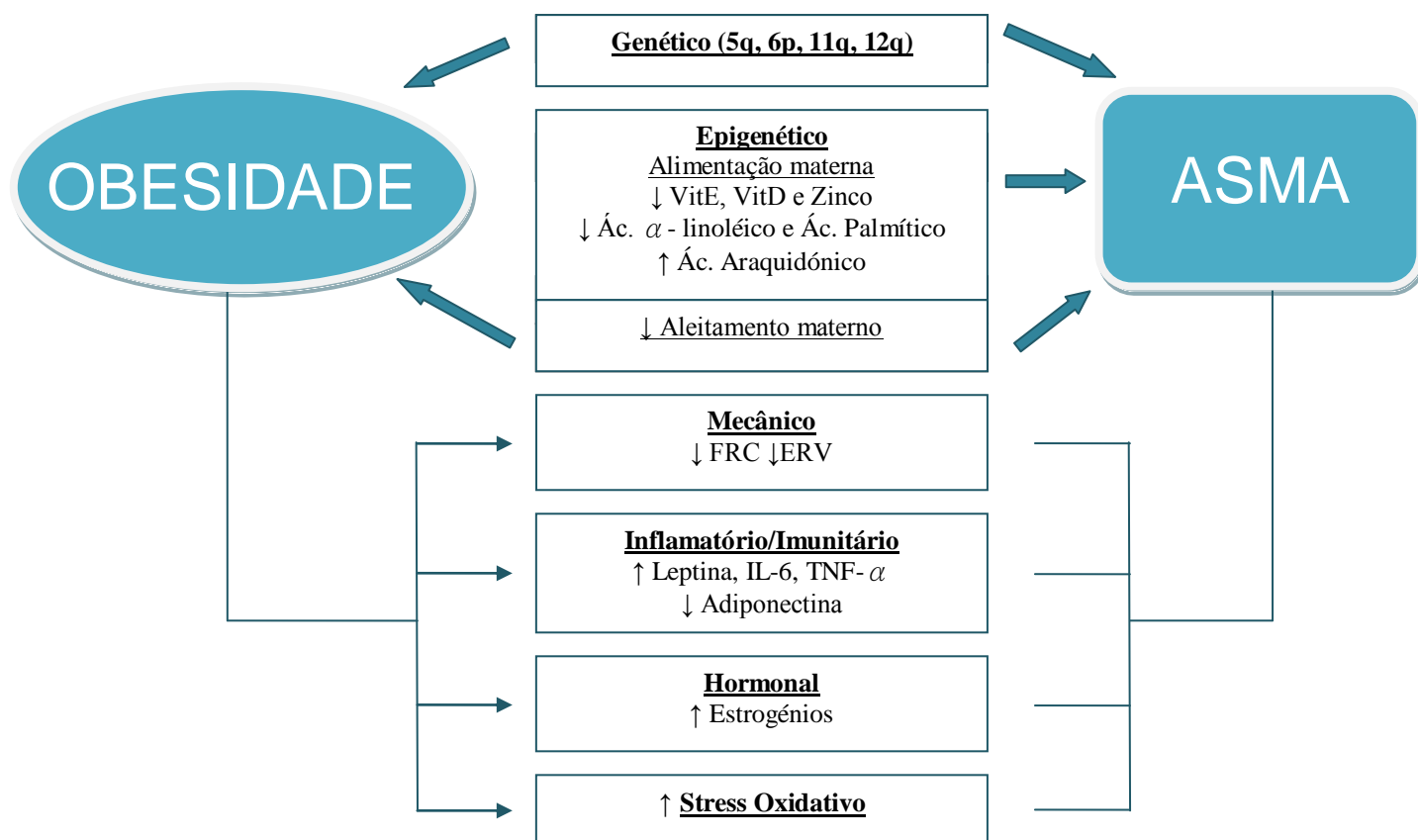
### **- Stress oxidativo**

O stress oxidativo tem sido implicado na patogénese de várias doenças crónicas como cancro, doenças neurodegenerativas e, nas últimas décadas, também a doença vascular. Com o avançar da tecnologia tornou-se simples a medição de produtos da oxidação como o malondialdeído, os 8-isoprostanos e os F2-isoprostanos e dessa forma avaliar o risco causado por este tipo de stress nas várias doenças. Utilizando este conceito foi possível também identificar certas condições de saúde como causa de aumento do stress oxidativo, sendo uma delas o aumento do IMC.<sup>62</sup>

Existem duas vias que podem explicar o aumento do stress oxidativo na obesidade. Uma delas é o aumento da leptina em relação à adiponectina e consequentemente o aumento de outras adipocinas como o TNF- $\alpha$ . Outra é a ausência de um estilo de vida saudável como dieta equilibrada rica em antioxidantes e redução na atividade física, ambas associadas a uma redução do stress oxidativo.<sup>62</sup>

O stress oxidativo também tem um efeito na asma através da ação da glutatíon peroxidase, importante componente na defesa antioxidante do organismo. O aumento da forma reduzida desta enzima em modelos de asma animais, levou a um favorecimento da resposta Th1 mediada suprimindo a atividade eosinofílica.<sup>63</sup>

Apesar de existir uma influência do stress oxidativo em ambas as patologias, um estudo cruzado que utilizou dados referentes a 2865 pacientes da coorte CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults), não conseguiu, através da medição de F2-isoprostanos, explicar a associação entre asma e obesidade.<sup>64</sup>



**Figura 1** - Possíveis mecanismos explicativos para a associação entre Asma e Obesidade. FRC, capacidade residual funcional. ERV, volume de reserva expiratório.

### Implicações clínicas

A evidência existente aponta para uma maior gravidade da asma quando associada à obesidade. Juel et al, após revisão do tema na literatura, concluíram que obesos asmáticos têm, de um modo geral, pior controlo dos sintomas, pior resposta à terapêutica, maior utilização de medicação de alívio, maior número de hospitalizações e recorrências ao serviço de urgência que indivíduos de peso normal,<sup>65</sup> o que torna estes doentes um grupo com especificidades próprias de terapêutica e controlo.

Recentes ensaios aleatorizados têm, por este motivo, procurado evidência de que a perda de peso tem efeitos positivos no controlo da asma. As investigações efetuadas concluem que a perda de peso, através da restrição na dieta, está associada a uma melhor função respiratória, um melhor controlo da asma e uma melhor qualidade de vida em crianças dos 8 aos 17 anos.<sup>66</sup> No entanto, em adultos, recentes investigações

conseguiram apenas obter uma modesta associação positiva, entre a perda de peso e a qualidade de vida, concluindo os autores, que provavelmente uma perda de peso mais significativa seria necessária para uma redução das implicações clínicas negativas causadas pela asma.<sup>67</sup>

## **Conclusões**

Em idade pediátrica, existe uma associação entre a asma e a obesidade e os estudos apontam para que a obesidade possa estar relacionada com a emergência e gravidade da asma. Para tentar explicar esta interação, vários mecanismos foram estudados, considerando-se que esta associação é complexa e dependente de vários fatores. Entre estes encontram-se os fatores genéticos, epigenéticos, mecânicos, inflamatórios, hormonais e o stress oxidativo.

O conhecimento desta associação e a compreensão dos mecanismos de causalidade pelos profissionais de saúde é importante para que possam existir medidas objetivas de prevenção, nomeadamente pelo estímulo de adoção de estilos de vida e de alimentação saudáveis.

O tratamento da asma neste fenótipo é, muitas vezes, menos eficaz comparativamente com os doentes com peso normal, implicando maior morbilidade e maiores custos associados ao controlo da doença. Isto gera a necessidade de compreender em detalhe cada um destes mecanismos, com o intuito de desenvolver novos esquemas terapêuticos e formas de intervenção que possam agir na redução da morbilidade causada por ambas as doenças.

## **Agradecimentos**

Gostaria de agradecer à Dra. Rosário Ferreira por aceitar ser minha orientadora neste trabalho final de mestrado, bem como toda a disponibilidade e apoio proporcionado.

À Professora Doutora Maria do Céu Machado, Diretora do Serviço de Pediatria, por ter permitido a realização do trabalho no serviço.

## Bibliografia

1. Mallol J, Crane J, von Mutius E, Odhiambo J, Keil U, Stewart A, et al. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2013;41(2):73-85.
2. Ng, M., Fleming, T., Robinson, M., Thomson, B., Graetz, N., Margono, C., ... & Gupta, R. (2014). Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*, 384(9945), 766-781.
3. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:661–666.
4. Von Mutius, E., Schwartz, J., Neas, L. M., Dockery, D., & Weiss, S. T. (2001). Relation of body mass index to asthma and atopy in children: the National Health and Nutrition Examination Study III. *Thorax*, 56(11), 835-838.
5. Figueroa-Munoz, J. I., Chinn, S., & Rona, R. J. (2001). Association between obesity and asthma in 4–11 year old children in the UK. *Thorax*, 56(2), 133-137.
6. Yao, J., Zhou, Y., Wang, J., Wu, H., Liu, H., Shi, Y., ... & Zhao, D. (2015). Relationship between obesity and sex, and prevalence of asthma-like disease and current wheeze in Han children in Nanjing, China. *Journal of International Medical Research*, 43(1), 139-146.
7. Borrell, L. N., Nguyen, E. A., Roth, L. A., Oh, S. S., Tcheurekdjian, H., Sen, S., ... & Burchard, E. G. (2013). Childhood obesity and asthma control in the GALA II and SAGE II studies. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 187(7), 697-702.
8. Papoutsakis, C., Priftis, K. N., Drakouli, M., Prifti, S., Konstantaki, E., Chondronikola, M., ... & Matziou, V. (2013). Childhood overweight/obesity and asthma: is there a link? A systematic review of recent epidemiologic evidence. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 113(1), 77-105.
9. Frey, U., Latzin, P., Usemann, J., Maccora, J., Zumsteg, U., & Kriemler, S. (2015). Asthma and obesity in children: Current evidence and potential systems biology approaches. *Allergy*, 70(1), 26-40.
10. Beuther, D. A., Weiss, S. T., & Sutherland, E. R. (2006). Obesity and asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 174(2), 112-119.
11. Masoli, M., Fabian, D., Holt, S., & Beasley, R. (2004). The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*, 59(5), 469-478.
12. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R: Global Burden of Asthma. [<http://www.ginasthma.com>] Developed for The Global Initiative for Asthma (GINA).
13. FitzGerald, J. M., Bateman, E. D., Boulet L. P., (2015) Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 3-4

14. Pedersen, S. E., Hurd, S. S., Lemanske, R. F., Becker, A., Zar, H. J., Sly, P. D., ... & Bateman, E. D. (2011). Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. *Pediatric pulmonology*, 46(1), 1-17.
15. James, P. T., Leach, R., Kalamara, E., & Shayeghi, M. (2001). The worldwide obesity epidemic. *Obesity research*, 9(S11), 228S-233S.
16. World Health Organization. (2016). *Obesity and overweight*. Fact sheet n° 311 [online] Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> Date last updated: January 2015.
17. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, Weight-for-age, Weight-for-length, Weight-for-height and Body mass index-for-age: Methods and Development. Geneva: World Health Organization, 2006.
18. Onis, M. D., Onyango, A. W., Borghi, E., Siyam, A., Nishida, C., & Siekmann, J. (2007). Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bulletin of the World health Organization*, 85(9), 660-667.
19. Burkhauser, R. V., & Cawley, J. (2008). Beyond BMI: the value of more accurate measures of fatness and obesity in social science research. *Journal of health economics*, 27(2), 519-529.
20. Toren K, Brisman J, Jarvholm B. Asthma and asthma-like symptoms in adults assessed by questionnaires. A literature review. *Chest* 1993; 104: 600–608.
21. Kilpelainen M, Terho EO, Helenius H, et al. Validation of a new questionnaire on asthma, allergic rhinitis, and conjunctivitis in young adults. *Allergy* 2001; 56: 377–384.
22. Aaron, Shawn D., et al. "Overdiagnosis of asthma in obese and nonobese adults." *Canadian Medical Association Journal* 179.11 (2008): 1121-1131.
23. Tantisira, K. G., and S. T. Weiss. "Complex interactions in complex traits: obesity and asthma." *Thorax* 56.suppl 2 (2001): ii64-ii74.
24. Hallstrand, Teal S., et al. "Genetic pleiotropy between asthma and obesity in a community-based sample of twins." *Journal of allergy and clinical immunology* 116.6 (2005): 1235-1241.
25. Thomsen, S. F., Ulrik, C. S., Kyvik, K. O., Sørensen, T. I., Posthuma, D., Skadhauge, L. R., ... & Backer, V. (2007). Association between obesity and asthma in a twin cohort. *Allergy*, 62(10), 1199-1204.
26. Large, V., Hellström, L., Reynisdóttir, S., Lönnqvist, F., Eriksson, P., Lannfelt, L., & Arner, P. (1997). Human beta-2 adrenoceptor gene polymorphisms are highly frequent in obesity and associate with altered adipocyte beta-2 adrenoceptor function. *Journal of Clinical Investigation*, 100(12), 3005.
27. Ishiyama-Shigemoto, S., Yamada, K., Yuan, X., Ichikawa, F., & Nonaka, K. (1999). Association of polymorphisms in the  $\beta$ 2-adrenergic receptor gene with obesity, hypertriglyceridaemia, and diabetes mellitus. *Diabetologia*, 42(1), 98-101.
28. Leite, N., Lazarotto, L., Milano, G. E., Titski, A. C. K., Consentino, C. L. M., de Mattos, F., ... & Furtado-Alle, L. (2015). Associação do gene ADRB2 com sobrepeso e asma em crianças e adolescentes e sua relação com a aptidão física. *Revista Paulista de Pediatria*, 33(4), 381-386.

29. Thakkestian, A., McEvoy, M., Minelli, C., Gibson, P., Hancox, B., Duffy, D., ... & Helms, P. J. (2005). Systematic review and meta-analysis of the association between  $\beta$ 2-adrenoceptor polymorphisms and asthma: a HuGE review. *American journal of epidemiology*, 162(3), 201-211.
30. Lin, R. C., Wang, X. L., Dalziel, B., Caterson, I. D., & Morris, B. J. (2003). Association of obesity, but not diabetes or hypertension, with glucocorticoid receptor N363S variant. *Obesity research*, 11(6), 802-808.
31. Panek, M., Pietras, T., Antczak, A., Górski, P., Kuna, P., & Szemraj, J. (2012). The role of functional single nucleotide polymorphisms of the human glucocorticoid receptor gene NR3C1 in Polish patients with bronchial asthma. *Molecular biology reports*, 39(4), 4749-4757.
32. Zhang, Y., Zhang, J., Tian, C., Xiao, Y., He, C., Li, X., ... & Fan, H. (2011). The- 308 G/A polymorphism in TNF- $\alpha$  gene is associated with asthma risk: an update by meta-analysis. *Journal of clinical immunology*, 31(2), 174-185.
33. Kroeger, K. M., Carville, K. S., & Abraham, L. J. (1997). The- 308 tumor necrosis factor- $\alpha$  promoter polymorphism effects transcription. *Molecular immunology*, 34(5), 391-399.
34. Hotamisligil, G. S., Arner, P., Caro, J. F., Atkinson, R. L., & Spiegelman, B. M. (1995). Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation*, 95(5), 2409.
35. Sookoian, S. C., González, C., & Pirola, C. J. (2005). Meta-analysis on the G-308A Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  Gene Variant and Phenotypes Associated with the Metabolic Syndrome. *Obesity research*, 13(12), 2122-2131.
36. Ali, Z., & Ulrik, C. S. (2013). Obesity and asthma: a coincidence or a causal relationship? A systematic review. *Respiratory medicine*, 107(9), 1287-1300.
37. Simon Thomas, N., Wilkinson, J., Lonjou, C., Morton, N. E., & Holgate, S. T. (2000). Linkage analysis of markers on chromosome 11q13 with asthma and atopy in a United Kingdom population. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 162(4), 1268-1272.
38. Vinh quốc Lương, K., & Nguyễn, L. T. H. (2012). The role of vitamin D in asthma. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*, 25(2), 137-143.
39. Raby, B. A., Lazarus, R., Silverman, E. K., Lake, S., Lange, C., Wjst, M., & Weiss, S. T. (2004). Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with childhood and adult asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 170(10), 1057-1065.
40. Kryštofová, J., Jeseňák, M., & Bánovčin, P. (2011). Bronchial asthma and obesity in childhood. *Acta Medica (Hradec Kralove)*, 54(3), 102-106.
41. Devereux, G. (2006). The increase in the prevalence of asthma and allergy: food for thought. *Nature Reviews Immunology*, 6(11), 869-874.
42. Litonjua, A. A., Rifas-Shiman, S. L., Ly, N. P., Tantisira, K. G., Rich-Edwards, J. W., Camargo, C. A., ... & Gold, D. R. (2006). Maternal antioxidant intake in pregnancy and wheezing illnesses in children at 2 y of age. *The American journal of clinical nutrition*, 84(4), 903-911.



43. Devereux, G., Litonjua, A. A., Turner, S. W., Craig, L. C., McNeill, G., Martindale, S., ... & Weiss, S. T. (2007). Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *The American journal of clinical nutrition*, 85(3), 853-859.
44. Lumia, M., Luukkainen, P., Tapanainen, H., Kaila, M., Erkkola, M., Uusitalo, L., ... & Knip, M. (2011). Dietary fatty acid composition during pregnancy and the risk of asthma in the offspring. *Pediatric allergy and immunology*, 22(8), 827-835.
45. Willers, S. M., Devereux, G., Craig, L. C. A., McNeill, G., Wijga, A. H., El-Magd, W. A., ... & Seaton, A. (2007). Maternal food consumption during pregnancy and asthma, respiratory and atopic symptoms in 5-year-old children. *Thorax*, 62(9), 773-779
46. Budge, H., Gnanalingham, M. G., Gardner, D. S., Mostyn, A., Stephenson, T., & Symonds, M. E. (2005). Maternal nutritional programming of fetal adipose tissue development: Long-term consequences for later obesity. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews*, 75(3), 193-199.
47. Dogaru, C. M., Nyffenegger, D., Pescatore, A. M., Spycher, B. D., & Kuehni, C. E. (2014). Breastfeeding and childhood asthma: systematic review and meta-analysis. *American journal of epidemiology*, kww072.
48. Duijts, L., Jaddoe, V. W., Hofman, A., & Moll, H. A. (2010). Prolonged and exclusive breastfeeding reduces the risk of infectious diseases in infancy. *Pediatrics*, 126(1), e18-e25.
49. Lefebvre, C. M., & John, R. M. (2014). The effect of breastfeeding on childhood overweight and obesity: a systematic review of the literature. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*, 26(7), 386-401.
50. Jones, R. L., & Nzekwu, M. M. U. (2006). The effects of body mass index on lung volumes. *Chest journal*, 130(3), 827-833.
51. Shore, S. A. (2008). Obesity and asthma: possible mechanisms. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 121(5), 1087-1093.
52. Sutherland, T. J., Cowan, J. O., Young, S., Goulding, A., Grant, A. M., Williamson, A., ... & Taylor, D. R. (2008). The association between obesity and asthma: interactions between systemic and airway inflammation. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 178(5), 469-475.
53. McLachlan, C. R., Poulton, R., Car, G., Cowan, J., Filsell, S., Greene, J. M., ... & Hancox, R. J. (2007). Adiposity, asthma, and airway inflammation. *Journal of allergy and clinical immunology*, 119(3), 634-639.
54. Shore, S. A. (2010). Obesity, airway hyperresponsiveness, and inflammation. *Journal of Applied Physiology*, 108(3), 735-743.
55. Guler, N., Kirerleri, E., Ones, U., Tamay, Z., Salmayenli, N., & Darendeliler, F. (2004). Leptin: does it have any role in childhood asthma?. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 114(2), 254-259.
56. Sood, A., Ford, E. S., & Camargo, C. A. (2006). Association between leptin and asthma in adults. *Thorax*, 61(4), 300-305.

57. Lee, H. S., Park, H. W., Song, W. J., Jeon, E. Y., Bang, B., Shim, E. J., ... & Cho, S. H. (2015). TNF- $\alpha$  enhance Th2 and Th17 immune responses regulating by IL23 during sensitization in asthma model. *Cytokine*, 79, 23-30.
58. Giouleka, P., Papatheodorou, G., Lyberopoulos, P., Karakatsani, A., Alchanatis, M., Roussos, C., ... & Loukides, S. (2011). Body mass index is associated with leukotriene inflammation in asthmatics. *European journal of clinical investigation*, 41(1), 30-38.
59. Weiss, S. T. (2005). Obesity: insight into the origins of asthma. *Nature immunology*, 6(6), 537-539.
60. Troisi, R. J., Speizer, F. E., Willett, W. C., Trichopoulos, D., & Rosner, B. (1995). Menopause, postmenopausal estrogen preparations, and the risk of adult-onset asthma. A prospective cohort study. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 152(4), 1183-1188.
61. Salem, M. L., Matsuzaki, G., Kishihara, K., Madkour, G. A., & Nomoto, K. (2000).  $\beta$ -Estradiol suppresses T cell-mediated delayed-type hypersensitivity through suppression of antigen-presenting cell function and Th1 induction. *International archives of allergy and immunology*, 121(2), 161-169.
62. Keaney, J. F., Larson, M. G., Vasan, R. S., Wilson, P. W., Lipinska, I., Corey, D., ... & Benjamin, E. J. (2003). Obesity and systemic oxidative stress clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 23(3), 434-439.
63. Koike, Y., Hisada, T., Utsugi, M., Ishizuka, T., Shimizu, Y., Ono, A., ... & Dobashi, K. (2007). Glutathione redox regulates airway hyperresponsiveness and airway inflammation in mice. *American journal of respiratory cell and molecular biology*, 37(3), 322-329.
64. Sood, A., Qualls, C., Arynchyn, A., Beckett, W. S., Gross, M. D., Steffes, M. W., ... & Jacobs, D. R. (2009). Obesity-asthma association: is it explained by systemic oxidant stress?. *CHEST Journal*, 136(4), 1055-1062.
65. Juel, C. T. B., & Ulrik, C. S. (2013). Obesity and asthma: impact on severity, asthma control, and response to therapy. *Respiratory care*, 58(5), 867-873
66. Jensen, M. E., Gibson, P. G., Collins, C. E., Hilton, J. M., & Wood, L. G. (2013). Diet-induced weight loss in obese children with asthma: a randomized controlled trial. *Clinical & Experimental Allergy*, 43(7), 775-784.
67. Ma, J., Strub, P., Xiao, L., Lavori, P. W., Camargo Jr, C. A., Wilson, S. R., ... & Lv, N. (2015). Behavioral Weight Loss and Physical Activity Intervention in Obese Adults with Asthma. A Randomized Trial. *Annals of the American Thoracic Society*, 12(1), 1-11.